

**Die Anwendung der ^{133}Xe -Xenon
Muskelclearance zur Diagnose des
hyperkinetischen Herzsyndroms**

Karl Bauer

1974

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Komm. Direktor: Prof. Dr. E. B u c h b o r n

Die Anwendung der 133 - Xenon
Muskelclearance zur Diagnose des hyper-
kinetischen Herzsyndroms

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von



Karl Bauer

aus

Freilassing

München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Moll

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen 5.11.1974
Prüfung:



Für die Berichterstattung sowie der freundlichen
Überlassung des Themas gilt mein Dank Herrn
Prof. Dr. H. M o l l , Herrn Prof. Dr. E. B u c h h o r n
für seine Bemühungen als Mitberichterstatter.

Im Besonderen möchte ich mich noch bei Herrn
Akad. Dir. Dr. J. K l e m m , Leiter der Röntgen-
abteilung der II. Medizinischen Klinik, bedanken,
der mir das Thema zur Verfügung stellte, die Unter-
suchungen ermöglichte und mit Rat und Tat bei der
Durchführung der Versuche und deren Auswertung zur
Seite gestanden ist.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0037

GLIEDERUNG

		Seite
1.	Die Verwendung von Radionukleiden zur Messung der Extremitätendurchblutung	1
1. 1	Geschichtliche Entwicklung	2
1. 2	Physikalische Grundlagen radioaktiv strahlender Isotope	4
1. 3	Besondere chemische Eigenschaften des Xe-133	7
1. 4	Beschreibung der Meßanlage	9
1. 5	Ableitung der Berechnungsformel	10
2.	Die praktische Durchführung der Xe-Clearance der Extremitäten	15
2. 1	Vorbereitungen zur Messung	15
2. 2	Eigentlicher Meßvorgang	16
2. 3	Zeitlicher Ablauf der Messung	17
2. 4	Die rechnerische Auswertung des Meßer- gebnisses	18
2. 5	Die Beurteilung der Meßkurven	21
3.	Das hyperkinetische Herzsyndrom	22
3. 1	Definition und Pathogenese	23
3. 2	Klinik des HHS	23
3. 3	Typische Befunde	24
3. 4	Theorie der Alpha- und Beta-Rezeptoren	25
3. 5	Die Therapiemöglichkeiten eines Beta- Rezeptorenblockers	30

		Seite
4.	Die Diagnose eines HHS durch die Bestimmung der MDB der Extremitäten	31
4. 1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	32
4. 2	Ergebnisse der einmaligen Messung der MDB	32
4. 3	Diskussion dieser Ergebnisse	38
4. 4	Ergebnisse der Messungen vor und nach Dociton	39
4. 5	Beispiel für erfolgreiche Diagnose eines HHS und dessen Verlaufskontrolle mit der Xe-Clearance	42
5.	Diskussion	51
6.	Zusammenfassung	55
7.	Lebenslauf	

1. Alle bisher bekannten Verfahren zur Beurteilung der Extremitätendurchblutung (wie z.B. die Venenverschlußplethysmographie, Arteriographie, Oszillographie und andere mehr) hatten ihre spezifischen Nachteile und so begann man vor etwa 30 Jahren Radionuklide zur genaueren quantitativen Durchblutungsmessung einzusetzen. So befaßt sich auch die vorliegende Arbeit mit der Messung der Muskeldurchblutung (MDB) mit Hilfe des radioaktiven Isotops des Edelgases Xenon, dem ^{133}Xe .

Wie in den vorhergehenden Arbeiten hinlänglich bewiesen wurde (19, 27, 3), hat sich die Xenonclearance der Extremitäten als Durchblutungsmessung allgemein bewährt.

Es soll untersucht werden, ob die Feststellung einer Mehrdurchblutung, verbunden mit einer zweiten Messung nach Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers, die Diagnose eines hyperkinetischen Herzsyndroms erlaubt, und ob sie sich zur Verlaufskontrolle bzw. als objektiver Parameter des Therapieerfolges einsetzen läßt.

1. 1 Den Anfang machten 1944 S m i t h B.C. und Q u i m b y E.H. (91), als sie erste Versuche mit dem Natrium Isotop ^{24}Na anstellten. Sie injizierten gelöstes ^{24}Na in die a. cubitalis und maßen dann die Zeit die verstrich, bis ein Maximum an Aktivität über den Zehenspitzen auftrat. Später verließen sie diese ungenaue und auch umständliche Meßmethode und gingen von folgender Überlegung aus :

Wenn man in den beliebigen Muskel ein Depot von ^{24}Na setzt, so sollte der Abtransport an Aktivität aus diesem Gebiet, bestimmt durch die Abnahme der Zählrate über dieser Stelle, der arteriellen Durchblutungsgröße proportional sein. Sieht man von der etwas aufwendigen technischen Apparatur ab, so war damit die gedankliche Grundlage für eine recht einfache Meßmethode gefunden, mit der man die Muskeldurchblutung sehr schnell, praktisch, leicht und doch quantitativ mit einer vorher nie erreichten Genauigkeit bestimmen konnte.

K e t y S. (13, 14) gibt 1949 an, daß in acht untersuchten Fällen der Abtransport, die Clearance, einer einfachen Exponentialkurve folgte und bestätigte so die theoretische Ableitung in ihrer praktischen Brauchbarkeit.

Dieses Prinzip hat sich in den letzten 25 Jahren nicht geändert. In der Folgezeit wurden nur noch die rechnerischen und physikalischen Grundlagen genauer bestimmt, sowie verschiedene andere Isotope verwendet, die gegenüber Na günstigere Eigenschaften haben (15, 16, 22, 24). So liegt z.B. eine der Hauptfehlerquellen des ^{24}Na darin, daß kein vollständiges Verteilungsgleichgewicht zwischen extra- und intrazellulärem Raum zu erzielen ist, weil die Zellmembran für Na ein selektives Filter darstellt. Die gleiche Verteilung in diesen beiden Räumen ist aber eine wichtige Voraussetzung.

Es wurden noch ^{131}Jod (26) $^{133}\text{Jod-Eiweiß}$, $^{125}\text{Jod-Eiweiß}$ (die sogenannte Indikator-dilutionsmethode) (32) getestet. Zum endgültigen Durchbruch verhalfen dieser Meßmethode L a s s e n M.A., L i n d b j e r g und M u n c k O. (18), als sie 1964 erstmals über Versuche mit $^{133}\text{Xenon}$ als Radioisotop berichteten.

Damit war, wie unten noch genauer ausgeführt wird, ein Isotop gefunden, das aufgrund seiner chemischen und physiologischen Eigenschaften fast ideale Voraussetzungen beinhaltet.

1. 2 Am Beispiel von $^{133}\text{Xenon}$ sollen kurz die physikalischen Grundlagen eines radioaktiv strahlenden Isotops rekapituliert werden. Jedes Atom besteht aus dem positiv geladenen Atomkern und der ihn umgebenden Hülle aus negativ geladenen Elektronen. Der Kern setzt sich zusammen aus den Protonen mit der Masse 1 und der Ladungszahl + 1 sowie den elektrischen neutralen Neutronen, die ebenfalls die Massenzahl 1 besitzen.

In der Elektronenhülle befinden sich immer ebensoviel Elektronen wie der Kern Protonen besitzt. Die Ladungen gleichen sich auf diese Weise aus, und das Atom erscheint nach außen als elektrisch neutral. Die Protonenzahl, und damit zugleich die Elektronenzahl, eines Elements wird mit einem tiefgestellten Index vor dem Elementensymbol angegeben, und gibt seine Stelle im sogenannten Periodensystem der Elemente an; deshalb nennt man sie auch Ordnungszahl. Mit der Ordnungszahl sind die chemischen Eigenschaften des jeweiligen Elements genau festgelegt, daß heißt, immer wenn diese sich verändert (z.B. durch Kernumwandlung) ist zugleich ein neues Element entstanden, das auch im Periodensystem nun eine andere Stelle einnimmt.

Mit dem hochgestellten Index vor dem Elementensymbol wird die Massenzahl angegeben, d.h. also, die Summe aus Protonen und Neutronen.

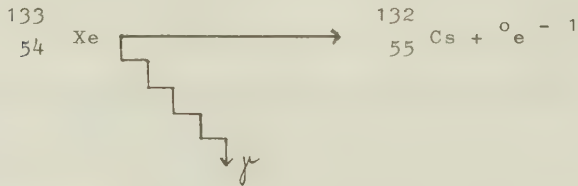
Die Kurzschreibweise für das in der Natur vorkommende Edelgas Xenon würde demnach $^{131}_{54}\text{Xe}$ lauten.

Das von uns verwendete ^{133}Xe bezeichnet man als Isotop des ^{131}Xe , weil beide die gleiche Ordnungszahl besitzen, damit die gleiche Stelle im Periodensystem einnehmen, und sich in ihren chemischen Eigenschaften vollkommen gleichen, sich aber physikalisch durch das Plus an zwei Neutronen des ^{133}Xe doch unterscheiden, und durch geeignete physikalische Methoden auch voneinander getrennt werden könnten. Solche Isotope können sowohl in der Natur vorkommen oder durch den Beschuß mit hochenergetischer Strahlung (Neutronen) künstlich erzeugt werden.

Ein Isotop, bei dem das Verhältnis aus Neutronen und Protonen über einen bestimmten Wert vergrößert ist, wird instabil und es zerfällt.

^{133}Xe ist instabil (man spricht auch von einem angeregten Kern) und um den Neutralzustand wieder zu erreichen, verwandelt sich ein Neutron in ein Proton unter Abgabe eines Elektrons, der sogenannten Beta-Strahlung, sowie der Aussendung eines hochenergetischen Energiequants, der Gamma-Strahlung.

Durch diesen Vorgang ist ein Proton neu hinzugekommen, die Ordnungszahl hat sich von 54 auf 55 verändert, und somit liegt auch ein neues Element (Caesium) vor. Diesen Vorgang, den man auch als Beta-Zerfall bezeichnet, kann man mit einer sehr einfachen Kurzschreibweise ausdrücken:



Aus dem angeregten Xenonkern ist durch Umwandlung eines Neutrons und Energieabgabe ein sogenannter Ruhekern entstanden, der stabil ist und nicht mehr weiter zerfällt.

Es wäre durchaus denkbar, daß der neue Kern ebenfalls noch instabil ist und sich weiter umwandelt. Ist das der Fall, so spricht man von einer Zerfallsreihe, d.h. der Zerfall geht über mehrere Zwischenstufen immer weiter, bis irgendwann ein stabiler, beständiger Kern entsteht.

Solche Zerfallsreihen sind für viele strahlende Elemente bekannt, und wiederum charakteristisch für das Ausgangselement. In unserem Fall ist aber sofort ein stabiler Ruhekern vorhanden, der sich nicht mehr umwandelt. Die bei der einmaligen Umwandlung freige-wordene Energie wurde in Form eines hochenergetischen Gammaquants abgestrahlt. Diese Gamma-Strahlung ist eine elektromagnetische Welle mit einer Wellenlänge von λ kleiner $1,5 \times 10^{-13}$ cm, sie ist also noch kürzer und damit energiereicher als Röntgenstrahlen und sie kann mit einem geeigneten Meßgerät registriert werden.

1. 3 ^{133}Xe besitzt aufgrund seiner chemischen Struktur bestimmte Eigenschaften, die es zur Messung der arteriellen Durchblutung besonders geeignet erscheinen lassen.

Bei der Bestimmung der Xenonclearance mißt man den Abtransport von ^{133}Xe aus dem muskulären Depot pro Zeiteinheit. Wenn nun die Abnahme der ^{133}Xe -Aktivität eine Funktion der arteriellen Durchblutung darstellen soll, so muß man fordern, daß das Xenon frei zwischen Gewebe und Kapillare diffundieren kann, d. h. in allen Räumen mit einer Konzentration vorhanden ist, die nur vom Diffusionskoeffizienten abhängt und durch keine anderen Faktoren beeinflusst wird.

Das Haupthindernis für eine freie Diffusion stellt die Zellmembran dar. Diese kann von Xenon sehr leicht überwunden werden, da es sich einmal chemisch inert verhält, d. h. keine chemischen Reaktionen mit der Membran oder anderen im Körper vorkommenden Substanzen eingeht. Zum zweiten ist es auch elektrisch neutral und unterliegt keinem Einfluß von elektrisch aufgeladenen Membranen oder anderen elektrischen Kräften, und schließlich kann es als lipophile Substanz auch von den lipoiden Schichten der Zellmembran nicht am Durchtritt gehindert werden (20).

Die große Fettlöslichkeit des Xenon bewirkt allerdings auch, daß Xenon in besonders fettreichem Gewebe länger als normal festgehalten wird und daß es dadurch zu einem langsameren Aktivitätsabfall kommt. Das muß natürlich als mögliche Fehlerquelle des Ergebnisses berücksichtigt werden (siehe auch S. 15) K e t y S.S., L i n d b j e r g .

¹³³ Xe hat aber noch zwei weitere sehr willkommene Eigenschaften:

Das ist einmal seine sehr weiche Strahlung von 81 KeV; die eine weitgehende Schonung von Patienten und Untersucher bedeutet, sowie die Halbwertszeit von etwa 5 Tagen. Das macht Xenon in der Routine praktikabel und ökonomisch vertretbar.

1. 4 Die beim Zerfall des ^{133}Xe freiwerdende Gamma-Strahlung wurde in unserem Fall durch einen Dual-Meßstand der Firma Picker-Nuclear mit Hilfe von zwei Szintillationszählern gemessen.

Dieser Szintillationszähler besteht aus einem mit Thallium aktivierten Natriumjodid-Kristall der auf eine Photoelektrode montiert ist. Treffen Gamma-Strahlen auf den Kristall, so regen sie die sogenannten Sekundärelektronen zur Aussendung von winzigen Lichtblitzen an, die ihrerseits aus der Photoelektrode eine proportionale Anzahl von Elektronen freisetzen. Diese Elektronen werden in aufeinander folgenden Spannungsfeldern so beschleunigt, daß sie an Energie zunehmen und bei erneutem Auftreffen auf Photoelektroden ein mehrfaches der ursprünglichen Elektronenzahl freisetzen. Ihre Zahl wird in einem solchen Sekundärelektronenvervielfacher oft über millionenfach vermehrt, sodaß am Ende ein gut meßbarer Spannungsimpuls entsteht, der aber immer noch der ursprünglich eintretenden Strahlung direkt proportional ist. Diese Spannungsimpulse werden vom Gerät registriert und über eine gewisse Zeitspanne, die gesondert wählbar ist (die sogenannte Zeitkonstante = T_c), integriert.

Das Integral der registrierten Impulse wird automatisch auf ein Schreib- oder Zeitgerät übertragen, wobei sich der Schreibbereich durch Spannungsänderung noch zusätzlich in seiner Breite variieren läßt.

1. 5 Da es sich bei Kernzerfällen um einen statistischen Prozeß handelt, sinkt der prozentuale Fehler mit steigender Anzahl der Zerfälle. Der mittlere statistische Fehler ist gleich der Quadratwurzel der registrierten Impulszahl. Um eine ausreichende Meßgenauigkeit zu erzielen, muß dem Zählwerk also eine genügende Anzahl von Zerfällen pro Minute geboten werden. Da hierdurch auch die Strahlenbelastung für Patient und Untersucher anwächst, muß hier ein Kompromiß geschlossen werden. So wurde für die vorliegende Arbeit meist in einem Bereich von 100 000 cpm gemessen, was einem statistischen Fehler von etwa 0,5 % gleichkommt.

Zur Berechnung der MDB sind nur einige wenige grundlegende physikalische Gesetze notwendig. Einmal geht man davon aus, daß die Zählrate, die über einer radioaktiven Substanz gemessen wird, der Menge des strahlenden Materials direkt proportional ist (das Zerfallsgesetz kann man bei der geringen Meßdauer vernachlässigen).

Nach dem Nernstschen Verteilungssatz ist der Quotient der Konzentration C_1 und C_2 , eines sich in zwei Räumen verteilenden Stoffes, bei gleicher Temperatur eine Konstante.

$$\lambda = \frac{C_1}{C_2}$$

Nach dem 1. Fickschen Prinzip gilt schließlich, daß die Menge $\triangleq M$ eines Gases, das durch Diffusion eine Fläche durchtritt, der Größe dieser Fläche, dem Gefälle der Partialdrucke und der Zeit direkt proportional ist.

$$M = - D \cdot q \cdot \frac{d}{dx} \cdot t +$$

Die Ableitung der Berechnungsformel für die Muskelclearance erfolgt hier im wesentlichen in Anlehnung an die Angaben von P l e g h a r F. (27), sowie der Erstveröffentlichung von L a s s e n M.A., J. L i n d b j e r g und O. M u n c k (18). Aufgrund der besonderen chemischen Eigenschaften des Edelgases, kann man von einem fast vollständigen Diffusionsgleichgewicht zwischen Muskelgewebe und Blut ausgehen.

Das bedeutet: $C_{\text{Muskel}} = \lambda \cdot C_{\text{Blut}}$ [1]

Dabei ist C_M die Menge von ^{133}Xe in μCi pro Gramm Muskelgewebe

C_B = Menge von ^{133}Xe in μCi pro ml Blut

Das Verhältnis der beiden Konzentrationen entspricht also, unter idealen Bedingungen, einer konstanten λ , dem Verteilungskoeffizienten. Für λ wurde experimentell ein Wert von $\lambda = 0,70$ bestimmt (5), bezogen auf einen Hämatokrit von 40. Nach Einstellung eines Diffusionsgleichgewichts, ist die Konzentration von Xenon in den Erythrozyten nämlich ca. 3 mal so hoch, wie im Plasma, und der HKT hat deshalb einen gewissen Einfluß auf λ . Dennoch wurde der jeweilige HKT nicht in die Berechnung miteinbezogen, weil in der Praxis der dadurch möglicherweise entstehende Fehler so gering ist, daß man ihn im allgemeinen vernachlässigen darf.

Nach dem umgeformten 1. Fick'schen Gesetz gilt:

$$Q = F \cdot (C_a - C_v) \quad (2)$$

Q = Menge des Xe in μCi im Gewebe zu beliebiger Zeit

Q' = 1 . Ableitung von Q gegen die Zeit

F = Blutfluß / min. in dem Gewebsblock, der das Isotop enthält

C_a = arterielle Konzentration von Xe in Mikro-Curie/ml (praktisch gleich Null, da ein arterieller Rückfluß von Xe nicht erfolgt).

C_v = venöse Konzentration von Xe in $\mu\text{Ci/ml}$

$$F = \frac{1}{100} \cdot \text{MDB} \cdot G \quad [3]$$

dabei ist MDB der Blutfluß pro 100 g. Gewebe und G = Muskelgewicht in Gramm.

$[3]$ in $[2]$ eingesetzt ergibt:

$$\text{MDB} = - 100 \cdot Q' \cdot \frac{1}{G \cdot C_v} \quad [4]$$

$[4]$ in $[1]$ eingesetzt ergibt:

$$C_v \cdot G = \frac{1}{0,7} \cdot C_{\text{Muskel}} \cdot G = \frac{1}{0,7} \cdot Q \quad [5]$$

[5] in [4] eingesetzt ergibt:

$$MDB = - 70 \cdot \frac{Q'}{Q} \text{ ml / 100 g / min}$$

Bei Verwendung von dekadischem Papier und Potentiometer kann die Clearancerate Q'/Q direkt aus der Tangente der geschriebenen Kurve entnommen werden.

$$\begin{aligned} \text{tg } \angle &= d^{10} \log \frac{Q}{dt} \\ (\ln &= \text{Log. naturalis}) \end{aligned}$$

$$\ln 10 \cdot d^{10} \log \frac{Q}{dt} = D \cdot \ln \frac{Q}{dt} = \frac{Q'}{Q}$$

Hieraus ergibt sich für die Durchblutungsformel:

$$\begin{aligned} MDB &= 70 \cdot \ln 10 \cdot d^{10} \log \frac{Q}{dt} \\ &= 161 \cdot D \left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g} \cdot \text{min}} \right] \end{aligned}$$

D lässt sich bei der Anwendung dieser Formel als Differential des dekadischen Logarithmus aus der Kurve ermitteln.

2. In der Routine wird die Messung des Muskeldurchblutungsvolumens der oberen oder unteren Extremität wie folgt durchgeführt.

2. 1 Der Patient legt sich in bequemer Rückenlage auf den Untersuchungstisch. Als erstes werden zwei Druckmanschetten, die mit einem Manometer verbunden sind, etwa eine Handbreite oberhalb beider Knie locker angelegt. Zwei günstige korrespondierende Einstichstellen im Bereich des distalen Drittel des m. tibialis ant. werden ausgewählt. Der m. tibialis ant. sollte wegen seiner relativen Fettarmut bevorzugt verwendet werden.

Dabei sollte sorgfältig darauf geachtet werden, daß sich an der Einstichstelle keine oberflächlichen Gefäße oder gar Varizen befinden und daß man ein versehentliches Benetzen der Hautoberfläche mit der Injektionslösung vermeidet. Das Xenon (gelöst in physiologischer Kochsalzlösung) wird nun ein bis zwei cm tief in den Muskel injiziert. Es wird dabei eine Dosis von insgesamt 100 μ Ci verabreicht, also pro Bein 50 μ Ci, was je nach dem Alter der verwendeten Lösung einer Gesamtmenge von 0,1 - 0,3 ml entspricht.

Es wurden immer möglichst dünne Einmalkanülen (Nr. 17 oder 18) verwendet, damit die Injektion für den Patienten möglichst schmerzlos erfolgt, aber vor allem auch

deshalb, weil so ein Rückstrom des Xenon im Einstichkanal fast vollständig verhindert wird.

Außerdem wird durch die Verwendung dünner Kanülen das lokale Trauma möglichst klein gehalten, und die Wahrscheinlichkeit des Anstechens einer Kapillare sinkt.

2. 2 Damit sind die Vorbereitungen beendet und der eigentliche Meßvorgang kann beginnen.

Die beiden Kollimatoren des Szintillationszählers werden so eingerichtet, daß sie senkrecht über den Einstichstellen stehen und nicht mehr als 2 - 3 cm von der Hautoberfläche entfernt sind. Nach einer Zeitspanne, in der sich das Xenon in einem Gewebsblock von ca. 4 cm^3 gleichmäßig verteilt, pendelt sich auf dem Schreibgerät die relativ ruhig verlaufende Kurve der Ruhedurchblutung ein. Das Gerät wird nun einjustiert; als Zeitkonstante wird zumeist $T_c = 3$ Sekunden gewählt, weil daraus einerseits ein noch relativ ruhiger Kurvenverlauf resultiert und andererseits die Meßgenauigkeit auch für kürzere Zeitabschnitte noch gewährleistet ist.

Schließlich wird noch der Impulsmeßbereich durch die Wahl einer geeigneten Vorschaltspannung so verändert, daß möglichst die ganze Breite des Schreibpapiers genützt wird.

2. 3 Die Kurve der Ruhedurchblutung wird insgesamt etwa 5 Minuten lang aufgezeichnet. Dann werden die beiden Druckmanschetten auf 250 mmHg aufgepumpt, um eine völlige Unterbindung des arteriellen Zustroms zu bewirken. Im Kurvenverlauf kann das leicht überprüft werden, denn die Kurve der Ruhedurchblutung muß nun in eine waagrechte Gerade übergehen. Der Stau wird für insgesamt 5 Minuten belassen und in der 2. bis 4. Minute der Stauung wird der Patient aufgefordert, mit den Füßen kräftig und regelmäßig abwechselnd Plantar- und Dorsalflexionen auszuführen. Während dieser Zeit entfernt man zweckmäßigerweise die Kollimatoren, damit der Patient mehr Bewegungsfreiheit hat.

Exakt nach Ablauf der 5 Minuten wird der Stau gelöst und der Zeitpunkt auf dem Schreibpapier markiert, denn auch bei Gefäßgesunden bemerkt man zunächst oft keine Änderung im Kurvenverlauf, da eine physiologische Verzögerung bis zum Einsetzen der reaktiven Hyperämie eintritt.

Danach setzt ein steiler Kurvenabfall ein, der ungefähr 2,5 - 3 Minuten anhält, um dann wieder in die wesentlich flachere Ruhedurchblutungskurve einzuschwenken. Soll die MDB beider Arme bestimmt werden,

so geht man in gleicher Weise vor, nur daß dann eben in die radiale Extensorengruppe injiziert wird und die notwendige Arbeit während der Stauphase durch fortwährendes, kräftiges Öffnen und Schließen beider Fäuste geleistet wird.

Die Gesamtdauer der Untersuchung beträgt jeweils 10 bis 15 Minuten und wird von den Patienten zumeist als wenig belastend empfunden. Nur stark durchblutungs-gestörte Patienten klagen über stärkere Schmerzen in der Ischämiephase.

2. 4 Die Meßkurven, die man auf diese Weise erhält, müssen rechnerisch bzw. quantitativ ausgewertet werden. Dazu bieten sich mehrere verschiedene Möglichkeiten an:

Einmal die rechnerische Auswertung mit der Logarithmentafel oder dem Rechenschieber, zum anderen die graphische und planimetrische Methode.

Bei der relativ großen Versuchszahl sollte jedoch eine Methode gewählt werden, die ein Höchstmaß an notwendiger Genauigkeit besitzt, aber dennoch einfach und zeitsparend ausgeführt werden kann. Beides trifft für die rechnerische Auswertung mit der Logarithmentafel in hohem Maße zu.

Die Abb. 1 zeigt einen Ausschnitt aus einer willkürlich ausgewählten Meßkurve, bei der die Größe der reaktiven Hyperämie bestimmt werden soll. Dazu sucht man sich 2 Punkte aus (P_1 und P_2) die genau im Abstand von 1 Minute liegen und zwischen denen der Abfall der Zählrate am größten ist.

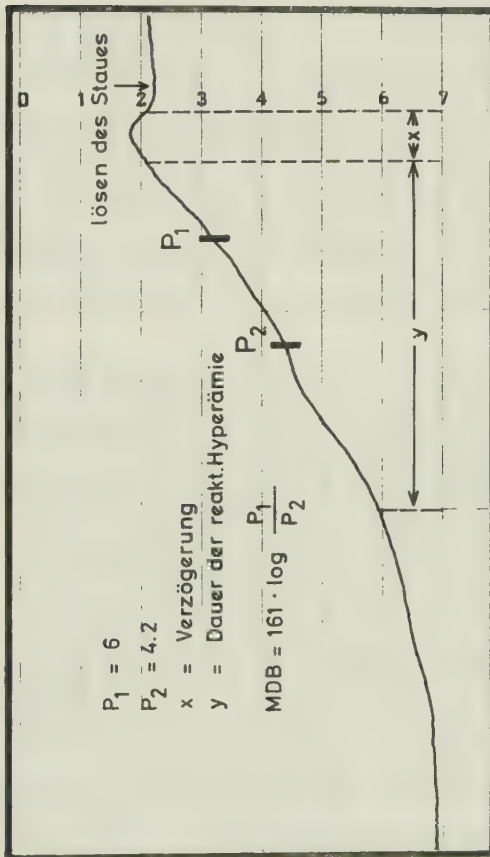


Abb. 1: Willkürlich ausgewählte Meßkurve einer reakt. Hyperämie

Da die gesamte Breite des Schreibpapiers, bei 100 K x 1, einer Impulszahl von 100 000 counts entspricht, ergeben sich für P 1 und P 2 Werte von 60 000 bzw. 42 000 counts. Setzt man diese beiden Werte in die Formel $MDB = (\log P 1 - \log P 2) \times 161$ ein, so kann man für die MDB durch nachschlagen in der Logarithmentafel ein Ergebnis von 24,955

$$\left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g} \times \text{min.}} \right] \text{ berechnen.}$$

Noch einfacher freilich ist die Auswertung mit dem Rechenschieber. Man dividiert P 1 und P 2, liest den Logarithmus des Quotienten auf der Logarithmenskala ab und multipliziert diesen mit 161. Wenn man den Rechenschieber sorgfältig genug handhabt, sollte man dabei auf ein Ergebnis kommen, das dem rechnerisch ermittelten Wert mit der ersten Stelle hinter dem Komma entspricht.

Bei einer Meßgröße, die solchen physiologischen Schwankungen unterworfen ist, wie das für die Extremitätendurchblutung zutrifft, hat die Angabe von mehr als einer Stelle hinter dem Komma sowieso nur geringe Aussagekraft und kann durchaus unterbleiben.

So bietet sich die Auswertung mit dem Rechenschieber als Methode der Wahl an. Hat man einige Übung darin so benötigt man für die zahlenmäßige Auswertung einer gesamten Kurve kaum mehr als 10 Minuten, was man durchaus als vertretbar bezeichnen kann.

2.5 Sind die Kurven rechnerisch ausgewertet, so bedürfen sie nun einer Beurteilung im Hinblick auf ihre diagnostische Wertigkeit.

Die Normalwerte gefäßgesunder Personen die in den früheren Untersuchungen, vor allem von P f l e g h a r F. (27), experimentell bestimmt wurden, betragen für

die Ruhedurchblutung der Beine 1,5 bis 2,5 $\left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g} \times \text{min.}} \right]$

Für die reaktive Hyperämie nach Belastung zwischen

32 - 45 $\left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g} \times \text{min.}} \right]$. Die Normalwerte für die

Armdurchblutung liegen insgesamt etwas höher und

zwar bei 3,5 bis 4,5 $\left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g} \times \text{min.}} \right]$ in Ruhe und

50 bis 60 $\left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g} \times \text{min.}} \right]$ nach Belastung. Als Grund

wird dafür von B o l l i n g e r (3) eine höhere funktionelle Kapazität des arteriellen Systems der Arme angegeben.

Im direkten Vergleich des jeweils errechneten Ergebnisses mit den Normalwerten kann somit eine Mangeldurchblutung diagnostiziert werden, deren Einteilung in Schweregrade eine exakte, quantitative Grundlage besitzt (27, 28, 29). Darüberhinaus hat aber auch die Verzögerung die bis zum Einsetzen der reaktiven Hyperämie auftritt eine gewisse diagnostische Aussagekraft:

Beträgt die Verzögerung mehr als maximal 25 bis 30 Sekunden, so kann allein aufgrund dieser Tatsache, die für einen langen Kollateralenweg spricht, eine Durchblutungsstörung angenommen werden, auch wenn der absolute Wert der Hyperämie noch im unteren Normbereich liegen sollte. Fällt die Kurve nach normaler Verzögerung zunächst relativ flach ab, um einige Sekunden später mit einem deutlichen Knick erneut steiler zu werden, so spräche dies für eine Verlegung oder Einengung der Hauptstrombahn, bei noch vorhandenem, suffizienten oder insuffizientem Kollateralkreislauf. Auch eine Hyperämiedauer von mehr als 3 Minuten muß als pathologisch aufgefaßt werden, und könnte für eine Störung des venösen Abflusses sprechen.

3. Daraus geht hervor, daß die Diagnose einer arteriellen Minderdurchblutung sehr exakt und einfach zu stellen ist und daß hier die Xenonclearance bereits klinische Routinereife besitzt. Anders liegt der Fall beim hyperkinetischen Herzsyndrom (HHS), das in allen Fällen mit einer Erhöhung der MDB einhergeht.

3. 1 Beim HHS handelt es sich um ein Krankheitsbild mit einer vielschichtigen Symptomatik.

Bezeichnete es H o l m g r e n noch als vasoregulatorische Asthenie (11), so prägte G o r l i n (4) den Ausdruck des HHS, der sich im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch durchzusetzen scheint.

Pathogenetisch wird als Ursache allgemein eine beta-Rezeptorenhyperaktivität bzw. eine Hypersympathikotonie verantwortlich gemacht, ohne daß ein erhöhter Adrenalin-spiegel (etwa durch die Catecholaminausscheidung im Urin) festzustellen ist.

Die Auswirkungen dieser überschießenden adrenergen Stimulation sind individuell sehr verschieden und äußern sich beispielsweise in einer Störung des Herzrhythmus oder in einer negativen Beeinflussung der Kreislauf- und Herzdynamik (6).

3. 2 Als häufigste klinische Zeichen werden beschrieben:

Eine überhöhte Pulsfrequenz, die sich bis zu ausgeprägten, langdauernden Ruhetachykardien mit Frequenzen von mehr als 120 Schlägen pro Minute steigern kann, sowie schwankende Blutdruckwerte, eine sogenannte labile Hypertonie, und eine mehr oder minder ausgeprägte Verminderung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Des weiteren wurde bei sehr vielen Patienten ein diskretes systolisches Austreibungsgeräusch

festgestellt, kombiniert mit dem sogenannten Ejektion-Klick. Praktisch alle Autoren weisen auf eine starke psychische Mitbeteiligung hin, die sich in übergroßer Erregbarkeit, Spannungsgefühl, innerer Unruhe, unbestimmten Angstgefühl oder ähnlichen mehr, äußern kann. Im Hinblick auf die Prognose wäre zu sagen, daß durch das unphysiologisch gesteigerte systolische Auswurfvolumen, kombiniert mit einer überhöhten Schlagzahl, ein fortwährend gesteigertes Herzminutenvolumen (HMV) resultiert, daß für das Herz eine dauernde Mehrbelastung darstellt. Da das Herz zusätzlich in den meisten Fällen mit einer, zumindest labilen, Hypertonie belastet ist, kann hier die Voraussetzung einer später auftretenden Insuffizienz des Herzens gegeben sein.

3. 3 Wurde früher ein HHS im wesentlichen nur bei Patienten diagnostiziert, die z.B. wegen zufällig festgestellter juveniler Hypertonie oder sogenannten funktionellen Störungen im Herz-Kreislaufsystem in Behandlung waren und bei denen keine organischen oder endokrinologischen Ursachen gefunden werden konnten, so kann diese Diagnose heute schon frühzeitig anhand positiver diagnostischer Kriterien gestellt werden. Als eines der wichtigsten pathognomonischen Zeichen wird das unphysiologisch erhöhte systolische Auswurfvolumen bezeichnet, auch wenn das HMV in Ruhe noch in normalen Grenzen liegt.

Praktisch jedoch vielleicht bedeutender ist die Feststellung einer Leistungsverminderung, die im Arbeitsversuch leicht objektivierbar ist und die mit einer über die Norm gesteigerten Herzfrequenz bei Belastung einhergeht (12).

Schließlich wäre dann noch die erhöhte Durchblutung der Extremitätenmuskulatur, die bei Hyperkinetikern durch Gabe von Beta-Rezeptorenblockern zu vermindern ist, zu nennen (16).

3. 4 Die Beta-Rezeptoren spielen beim HHS eine zentrale Rolle, und wir wollen uns an dieser Stelle deshalb mit der Rezeptorentheorie kurz auseinandersetzen. Die Übertragung des Nervenreizes auf das jeweilige Erfolgsorgan erfolgt bei glatter und quergestreifter Muskulatur im Prinzip ganz ähnlich. In beiden Fällen setzt der fortgeleitete Spannungsimpuls an den Nervenendigungen einen Überträgerstoff frei, welcher spezielle Rezeptoren der Muskelmembran in diesem Gebiet, zu einer Depolarisation veranlaßt, die dann ihrerseits fortgeleitet wird und durch die neuromuskuläre Koppelung die Kontraktion des Muskels herbeiführt. Konnte im motorischen System das morphologische Substrat in der motorischen Endplatte gefunden werden, so war das im vegetativen System nicht der Fall und

man war auf Hypothesen angewiesen. Unter einem adrenergen Rezeptor wird die spezifische molekulare Struktur von Effektorzellen verstanden, mit welcher die Moleküle adrenerger Substanzen (z.B. Adrenalin) reagieren, um die charakteristische Zellreaktion hervorzurufen (F u r c h g o t t 1964).

Aus der Tatsache, daß mit einer sympathischen Nervenreizung, bei der wahlweise Adrenalin oder Noradrenalin freigesetzt wird, nicht immer der gleiche Effekt zu erzielen war, schloß man auf das Vorhandensein zweier unterschiedlicher Rezeptoren für das Adrenalinmolekül. Die Einen, die durch Adrenalinfreisetzung den glatten Muskel zur Kontraktion veranlaßten, bezeichnet man als Alpha-Rezeptoren, die anderen, die den Muskel erschlaffen ließen, bzw. seine Kontraktion verhinderten, als Beta-Rezeptoren (1).

Diese Theorie konnte erstmals bestätigt werden als man mit dem Mutterkornextrakt (Ergotamin eine Substanz gefunden hatte, die in der Lage war, selektiv diese hypothetischen Alpha-Rezeptoren zu blockieren.

Als experimentell gesichert konnte diese Theorie bezeichnet werden, als man schließlich (1958) mit Dichlorisoproterenol einen Vertreter aus der zweiten Substanzengruppe gefunden hatte, der ausschließlich Beta-Rezeptoren blockierte.

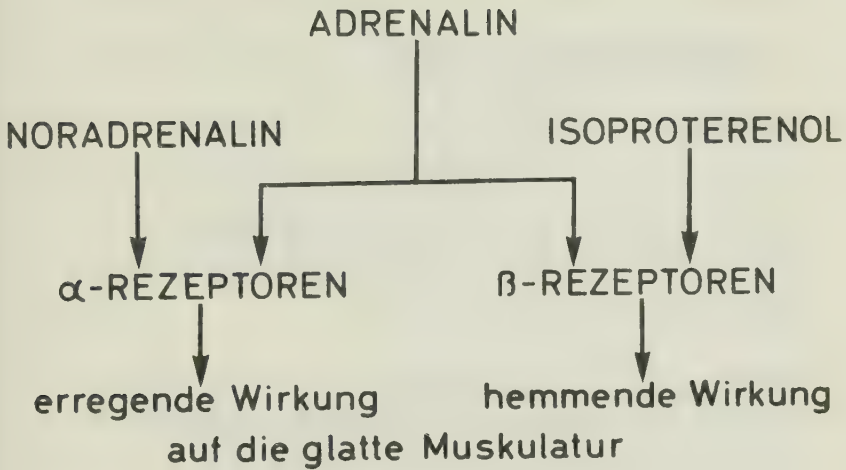


Abb.2: Schematische Darstellung der Beeinflussung von Alpha- und Beta-Rezeptoren durch Sympathomimetika

Indem man nun wechselweise Alpha- und Beta-Rezeptoren gab, und die jeweiligen Veränderungen die sie bewirkten beobachtete, konnte man sich bald ein recht genaues Bild von ihrer Wirkung machen. Alpha-Rezeptoren haben danach vorwiegend erregende Funktionen:

Vasodilatation (Muskelgefäße), Hemmung der Kontraktion der glatten Muskulatur von Uterus, Bronchien und Darm, wirken aber erregend auf das Myokard.

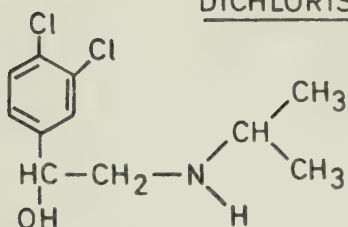
Sie werden vor allem durch Isoproterenol erregt, Adrenalin steht in der Mitte und wirkt auf beide Rezeptoren und vermittelt so teils hemmende und teils erregende Wirkung auf die vasale und extravasale glatte Muskulatur (s. Abb. 2) (11).

Am Herzen ist die Unterscheidung etwas schwieriger, weil hier sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin positiv inotrop, chromotrop und bathmotrop sind.

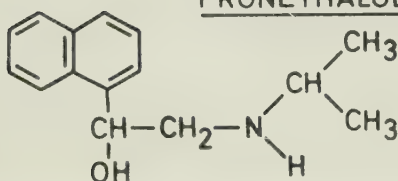
Alle Effekte können jedoch durch Beta-Blockade verhindert werden, so daß man die Herzwirkung allein auf Beta-Rezeptoren zurückführen kann.

Da aber auch mit Alpha- und Beta-Rezeptoren noch nicht alle sympathomimetischen Effekte vollständig zu erklären sind, wurde noch ein Gamma-Rezeptor für die intestinale Hemmung und ein Delta-Rezeptor für die Glykogenolyse vorgeschlagen (Furchgott, 1955, Ahlquist, 1966).

DICHLORISOPROTERENOL



PRONETHALOL, NETHLID[®]



PROPANOLOL, DOCITON[®]

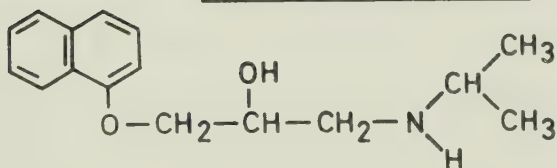


Abb. 3: Entwicklungsreihe der β -Rezeptorenblocker
(Gersmeyer)

3. 5 Einer der ersten Beta-Rezeptorenblocker die therapeutische Verwendung finden, war das Nethalid (2), das jedoch durch das von uns verwendete Propanolol in der Wirkung noch übertroffen wird (s. Abb. 3). Für Propanolol ergibt sich nun ein relativ breites Anwendungsspektrum. So wurde an 40 Patienten mit vegetativen Herz- und Kreislaufstörungen die Auswirkungen einer Beta-Rezeptorenblockade im Orthostase-Test geprüft und man fand, daß zuvor vorhandene orthostatische EKG-Veränderungen nach Gabe von Propanolol nicht mehr, oder nur noch angedeutet, nachzuweisen waren (25).

Darüberhinaus wird noch auf das gute Ansprechen bei hypertonen Regulationsstörungen und psycho-vegetativ ausgelösten paroxysmalen Tachykardien hingewiesen. Über die Therapiemöglichkeiten bei der Angina pectoris berichtet eine Doppelblindstudie die an 17 sorgfältig ausgewählten Patienten (eine mehrmonatige Vorgeschichte mit mindestens 4 Anfällen von Angina pectoris pro Woche, sowie der Ausschluß aller Krankheiten die zu ähnlichen Beschwerdebildern führen) durchgeführt und es ergab sich unter Gabe von Propanolol eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit auf 30 % in der 2. Behandlungswoche (23). Zu ähnlichen ausgezeichneten Ergebnissen kommt S. K u t s c h a (18) der die

Meinung vertritt, daß bei den Untersuchungen die zu einem negativen Ergebnis führten, mit zu niedrigen Dosierungen gearbeitet wurde (9).

Schließlich sei noch auf die Möglichkeit hingewiesen, mit dem Propanolol-Test eine ziemlich sichere Differenzierung zwischen vegetativ und organisch bedingten EKG-Veränderungen zu treffen (25).

Ganz allgemein könnte man abschließend sagen, daß Propanolol immer dann indiziert ist, wenn ein vermehrter Catecholaminantrieb als eigentliche Ursache einer Funktionsstörung in Betracht kommt.

Dies ist natürlich auch beim HHS der Fall und man könnte es hier als Therapie der Wahl bezeichnen.

4. Die besondere Fragestellung mit der sich die vorliegende Arbeit beschäftigen sollte lautet, ob man die Xenonclearance der Extremitäten, die sich bei der Diagnose und der Gradeinteilung der arteriellen Minderdurchblutung bewährt hat, nicht auch zur Diagnose von Krankheiten einsetzen könne, die durch eine pathologische Erhöhung der Durchblutung der Extremitäten gekennzeichnet sind.

4. 1 Zu diesem Zweck wurden die MDB-Werte von allen Patienten die seit 1970 mit der Verdachtsdiagnose eines HHS zu uns überwiesen wurden statistisch ausgewertet.

Insgesamt handelt es sich dabei um 39 Patienten.

Unter diesen waren 15 Frauen und 24 Männer im Alter vom 20 Jahren bis 34 Jahren. Damit wird die Feststellung, daß es sich beim HHS um eine Krankheit handelt die vorwiegend im 2. und 3. Lebensjahrzehnt auftritt erneut bestätigt.

Bei 12 Patienten vor allem aus dem Jahr 1970, begnügte man sich mit einer einzigen Messung, bei den übrigen 27 wurde die Diagnose von einer zweiten Messung 1 Stunde nach Gabe von Propanolol abhängig gemacht.

Da jedesmal beide Arme oder beide Beine gemessen wurden und doch nie ein signifikanter Unterschied zwischen rechts und links festgestellt werden konnte, beziehen wir uns in der statistischen Auswertung mit n immer auf die Gesamtzahl der Extremitäten.

4. 2 Wie bei der Definition des HHS schon ausgeführt wurde, besteht ein Hauptkennzeichen dieses Syndroms in einer gesteigerten systolischen Auswurfrate, die bei gleichzeitig gesteigerter Pulsfrequenz mit einem deutlich erhöhten Herzminutenvolumen einhergeht. Genau kann dieses HMV natürlich nur mit dem Herzkatheter bestimmt werden, aber die MDB in der Peripherie müßte eigentlich

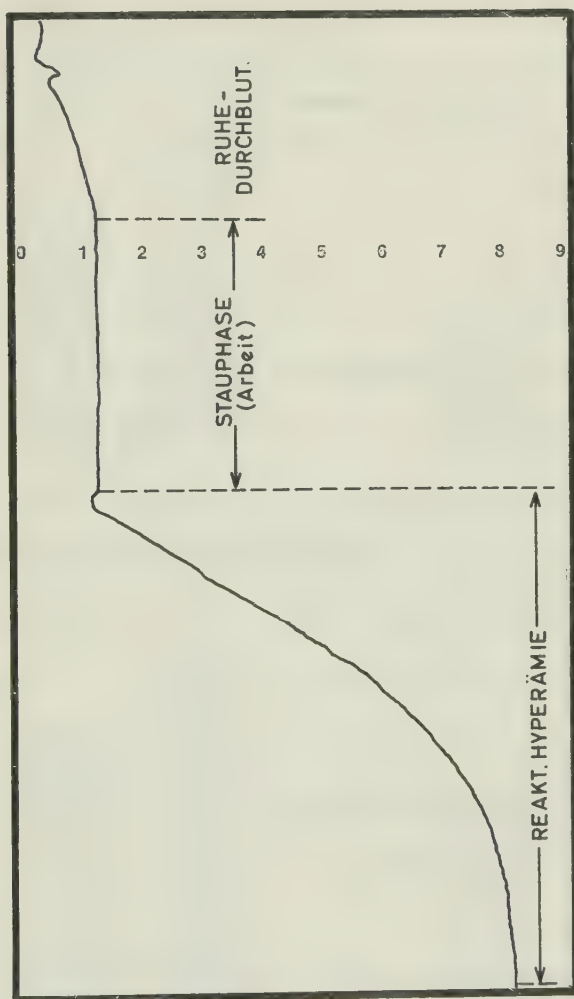
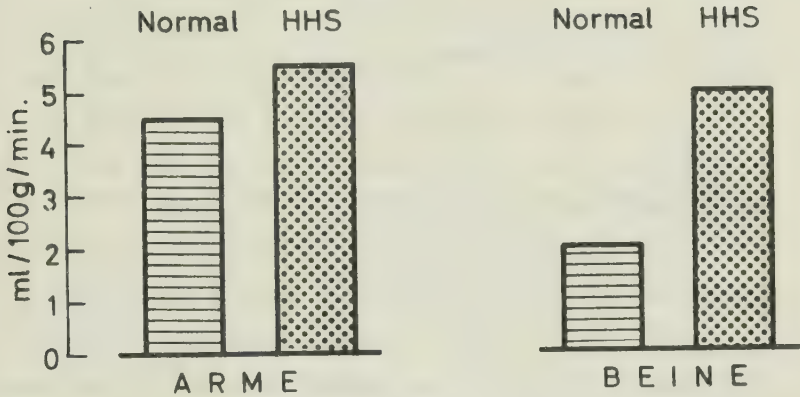


Abb. 4: Beispiel einer Messkurve, wie sie typisch für das HHS ist

ebenfalls proportional dazu erhöht sein, vor allem aber dann, wenn das große HMV durch Überstimulierung durch Beta-Rezeptoren zustandekommt, denn die Weitstellung der Muskelgefäße wird ja ebenfalls durch Beta-Rezeptoren vermittelt.

Um diese Hypothese nachzuprüfen wurde sowohl die Ruhedurchblutung, als auch die reaktive Hyperämie an 34 Beinen und 32 Armen gemessen und ausgewertet. Für die Statistik wurden nur jene Werte berücksichtigt, bei denen anhand der Klinik oder anderen differential-diagnostischen Maßnahmen ein HHS vermutet werden konnte. Dabei ergab sich für die Ruhedurchblutung an den Beinen ein Mittelwert $\bar{x} = 4,40 \text{ [ml/100 g/min]} \pm 0,44$ und für die reaktive Hyperämie ein $\bar{x} = 55,10 \pm 3,8$ bei $n = 34$. Ganz ähnliche Ergebnisse konnten mit $n = 32$ an den Armen errechnet werden, hier ergab sich für die Ruhedurchblutung ein $\bar{x} = 5,1 \pm 0,37 \text{ [ml/100 g/min]}$ und für die reaktive Hyperämie ein $\bar{x} = 68,0 \text{ [ml/100 g/min]} \pm 5,63$. (Abb. 4; Abb. 5)

RUHEDURCHBLUTUNG $\bar{x}$



REAKTIVE HYPERÄMIE $\bar{y}$

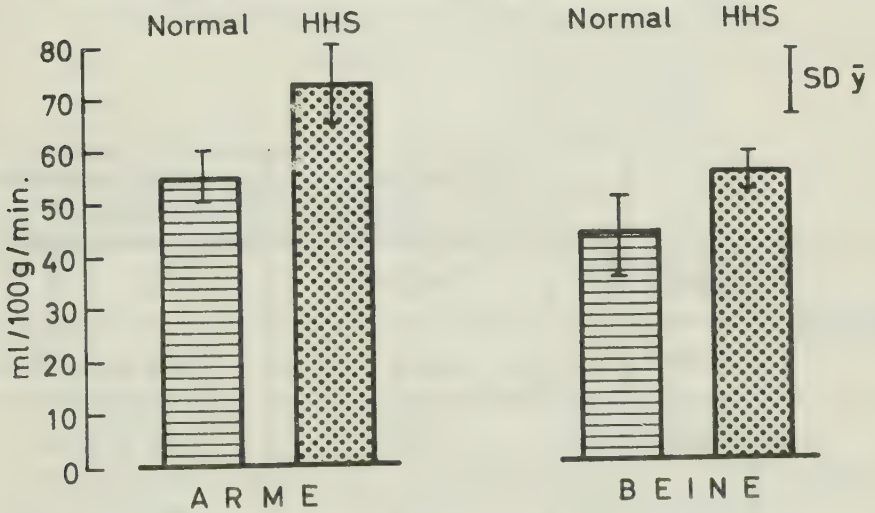


Abb.5: Vergleich der Meßwerte von Gesunden und Hyperkinetikern

Zum Vergleich werden die Normalwerte herangezogen, die von K l e m m , P e c h a r t s c h e k , P f l e g h a r und F r o i t z l an Gefäßgesunden bestimmt worden sind, weil diese Werte unter genau den gleichen Versuchsbedingungen und auch mit dem gleichen Meßgerät gewonnen wurden. Dabei findet man bei der Ruhedurchblutung der Beine einen Mittelwert der Differenzen von $2,0 \left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g/min}} \right]$ was bei einem Normalwert von $2,2 \left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g/min}} \right]$ einer Erhöhung des Blutvolumens um ca. 90 % entspricht. Bei der reaktiven Hyperämie ergibt sich eine Zunahme von $16,6 \left[\frac{\text{ml}}{100 \text{ g/min}} \right]$ und das entspricht ca. 45 %. Ganz ähnlich, wenn auch nicht ganz so deutlich, liegen die Verhältnisse die wir bei der Unterarmdurchblutung vorfanden.

		n	$\bar{x}$ =Ruhedurchblut. (in ml/100gM/min)	$\bar{y}$ =reakt.Hyperämie (in ml/100gM/min)
GESUND	ARME		4.0	55 ± 5
	BEINE		2.2	38.5 ± 7.5
HHS	ARME	32	5.1	68.0 ± 5.6
	BEINE	34	4.4	55.1 ± 3.8

Abb.5: Vergleich der Meßwerte von Gesunden u.Hyperkinetikern

Hier ergab sich für die Ruhedurchblutung eine Zunahme von 1,2 ml/100 g/min was einem Anstieg von 25 % entspricht, den gleichen prozentualen Anstieg fanden wir bei der reaktiven Hyperämie bei der sich ein $\bar{d} = 13$ ml/100 g/min fand.

Ausgehend von diesen Ergebnissen kann gesagt werden, daß die eingangs aufgestellte Hypothese richtig war, vorausgesetzt, die beiden Versuchsreihen sind vergleichbar, was sie unserer Meinung nach sind.

Da wir darauf geachtet hatten, daß alle Patienten vor der Messung der Ruhedurchblutung genügend Zeit zum Ausruhen hatten (20 - 30 Minuten), kann dieser Wert nicht durch etwaige vorher geleistete Arbeit (Treppensteigen etc.) verfälscht worden sein.

Unsere Patienten mußten zwar während der Stauphase keine genormte Arbeit verrichten, aber da genau darauf geachtet wurde, daß das Beugen und Strecken des Fußes im Verlauf von 2 Minuten immer kräftig und mit ungefähr gleicher Frequenz erfolgte, kann man die jeweils geleistete Arbeit vergleichen.

Daraus folgt, daß unsere Patienten, die Hyperkinetiker, zur Verrichtung der gleichen Arbeit eine viel größere Blutmenge als gesunde Versuchspersonen benötigen, und daß sie mit einem viel geringeren Wirkungsgrad als

Gesunde arbeiten.

Der herabgesetzte Wirkungsgrad ist aber (s. S. 25) ebenfalls ein typisches Kennzeichen von Hyperkinetikern (6).

4. 3 Ergibt die einmalige Messung der MDB einen deutlich erhöhten Wert, wird zwar die Verdachtsdiagnose HHS erhärtet, aber dennoch ist die sichere Diagnose auf diese Weise nicht zu stellen. Denn mit der einmaligen Messung der MDB kann keine sichere Aussage über die Ursache der gesteigerten Durchblutung getroffen werden. Notgedrungen erfasst man auch all jene Patienten mit, bei denen andere Faktoren dafür verantwortlich zu machen sind. Dies gilt z.B. für die essentielle Hypertonie, die in ihrem Anfangsstadium mit erhöhter MDB einhergeht, wie man sehr schön am Beispiel von 2 Patienten sehen kann; aber auch die trainierte Muskulatur des aktiven Sportlers kann zu ähnlichen Ergebnissen führen.

Patient K. M. geb. am 26. 3. 1949

<u>Bein</u>	<u>Ruhedurchblutung</u>	<u>r. Hyperämie</u>	<u>Verzögerung</u>	<u>Dauer</u>
rechts	3,58	75,0	22 "	1 '
links	4,1	68,5	15 "	1 '

Patientin E. Sch. geb. am 30. 4. 1951

	<u>Ruhedurchblutung</u>	<u>r.Hyperämie</u>	<u>Verzögerung</u>	<u>Dauer</u>
Bein	3,62	79,8	15 "	2 '
	1,29	54,5	15 "	2 '
Arme	3,52	48,6	ø	2 '
	5,69	66,6	ø	2 '

Bei beiden Patienten wären die Durchblutungswerte durchaus mit einem HHS erklärbar gewesen, dennoch wurde bei genauerer Durchuntersuchung, vor allem durch die Ergebnisse die man durch den Herzkatheter gewonnen hatte, die Enddiagnose essentielle juvenile Hypertonie gestellt.

4. 4 Aus diesem Grund wurde nach einem zusätzlichen, spezifischen Parameter gesucht, der eindeutig ein HHS anzeigt. Da bekanntlich alle Auswirkungen beim HHS durch die adrenerge Überstimulierung von Beta-Rezeptoren hervorgerufen werden, wurde bei allen Patienten aus der ersten Versuchsreihe der sogenannte Propanolol-Test durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde allen Patienten im Anschluß an die erste Messung 40 bis 60 mg Propanolol oral verabreicht. Sodann wurde genau eine Stunde gewartet bis die Wirkung des Propanolol eingetreten war und eine zweite Messung vorgenommen.

Die erste und die zweite Messung wurden mit der Differenzwertstatistik homologer Varianzen ausgewertet und mit dem Students-Test auf ihre Signifikanz hin überprüft. (Paarweise Differenzbildung).

Für die Ruhedurchblutung ergab sich $\bar{y}$ (Mittelwert nach Propanolol) = 3,27 $\left[\text{ml}/100 \text{ mg}/\text{min} \right]$ mit SD = 0,22.

Das entspricht gegenüber $\bar{x}$ (vor Propanolol) einen Mittelwert der Differenzen von 1,13 $\left[\text{ml}/100 \text{ mg}/\text{min} \right]$ für den mit dem Students-Test ein p von 3,5 errechnet werden konnte, was bei n = 34 einer Irrtumswahrscheinlichkeit IW von weniger als 2 % entspricht.

Bei der reaktiven Hyperämie wurde $\bar{y} = 39,57 \left[\text{ml}/100 \text{ mg}/\text{min} \right]$ errechnet mit SD = 2,92 und $\bar{d} = 15,52 \left[\text{ml}/100 \text{ mg}/\text{min} \right]$.

Dafür ergab sich ein t = 4,18 und eine IW < 0,1 %.

Die gefundenen Differenzen waren also beide hochsignifikant und entsprechen einer prozentualen Senkung des durchströmenden Blutvolumens von 25 % und 30 %. Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse an den Armen. Es wurde eine durchschnittliche Senkung von 1,66 $\left[\text{ml}/100 \text{ mg}/\text{min} \right]$ bei der Ruhedurchblutung und von 18,29 $\left[\text{ml}/100 \text{ mg}/\text{min} \right]$ bei der reaktiven Hyperämie vorgefunden. Beide Differenzen waren hochsignifikant und entsprechen einer prozentualen Senkung des durchströmenden Blutvolumens um 34 % bzw. 27 %. Betrachtet man alle Ergebnisse gemeinsam, so kann gesagt werden, daß in unserem Kollektiv durch die Gabe von 40-60 mg Propanolol die Durchblutung im Durchschnitt um ca. 30 % gesenkt werden konnte (s. Abb. 6 a + b).

		ml / 100g / Min.			J. W.	prozentuale Senkung durch Dociton
	n	$\bar{x}$ vor	$\bar{x}$ nach	$\bar{d}$		
ARME	28	5.1	3.4	1.7	<1%	34 %
BEINE	34	4.4	3.2	1.2	<2%	25%

Abb. 6a: Vergleich der Werte für die Ruhedurchblutung vor u. nach Dociton, n=Anzahl der Extremitäten

		ml/100g/Min			J. W.	prozentuale Senkung durch Dociton
	n	$\bar{y}$ vor	$\bar{y}$ nach	$\bar{d}$		
ARME	28	68.0	49.7	18.3	<0.1%	27 %
BEINE	34	55.1	39.5	15.6	<0.1%	30%

Abb. 6b: Vergleich der Werte für die reakt. Hyperämie

4. 5 Am Beispiel von zwei Patientinnen mit gesichertem HHS soll gezeigt werden, daß sich die MDB vor und nach Dociton sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle, bzw. der Überprüfung des Therapieerfolges, bestens eignet.

Fall 1: B. K. $\overset{O}{+}$ *

Es handelt sich um eine 35 jährige Patientin, die vom Hausarzt zu uns überwiesen wurde, weil der Verdacht auf eine entzündliche Herzerkrankung, sowie einer Überfunktion der Schilddrüse bestand. Aus der Annamnese ergaben sich die üblichen Kinderkrankheiten wie Mumps und Masern, aber auch Scharlach und daß sie mehrmals an eitrigen Anginen erkrankte. Sie gab auch an, daß sie wegen "Herzklopfen" schon immer vom Schulturnen befreit war. Nach Beendigung der Schulzeit besserten sich ihre Beschwerden. In den letzten 3 Jahren klagt sie jedoch zunehmend über Anfälle von Herzjagen, verbunden mit Schwindel und Übelkeit, sowie anfallsartige Schmerzen über dem Sternum, die nach unten ins Abdomen ausstrahlen.

Bei der stationären Aufnahme gab sie eine Belastungsdyspnoe an, sie konnte höchstens 1 - 2 Stockwerke

ohne Verschnaufpause zurücklegen, aber auch Anzeichen einer leichten Orthopnoe lagen vor; sie konnte nur mit 2 Kopfkissen schlafen. Das Vegetativum war völlig unauffällig bis auf eine leichte Schlaflosigkeit und Nervosität. An Medikamenten nahm sie nur Thomapyrin bei Bedarf sowie Nobrium wegen ihrer Nervosität, nach 3 Wochen wurde es aber wegen übergroßer Müdigkeit wieder abgesetzt.

Bei der Befunderhebung ergab sich der Ausschluß einer Hyperthyreose und kein Anhaltspunkt für eine entzündliche Herzerkrankung, auskultatorisch o.B., Röntgen-Thorax o.B., nur das EKG war etwas auffällig. Es war linkstypisch verändert mit Zeichen der Sympathikotonie, und die Frequenz stieg von 84 im Liegen auf 130 im Stehen an, RR 140/80. Deshalb wurde sie zur Messung der MDB mit Verdacht auf HHS überwiesen (s. Abb. 7). Waren die MDB-Werte vor Dociton vor allem an den Armen gar nicht so extrem hoch, so lagen sie an der oberen Grenze der Norm und waren an den Beinen doch eindeutig erhöht. Aus der einmaligen Messung hätte auch hier der Verdacht bestärkt werden können, aber die Werte wiesen nicht eindeutig (siehe Arm) auf ein HHS hin.

a) MESSUNG OHNE DOCITON

		Ruhe	reakt. Hyperämie	Verzögerung in Sek.	Dauer in Sek.
ARM	R	5.6	55.9	10	60
	L	3.8	64.1	15	45
BEIN	R	4.1	64	15	120
	L	3.8	69.5	10	150

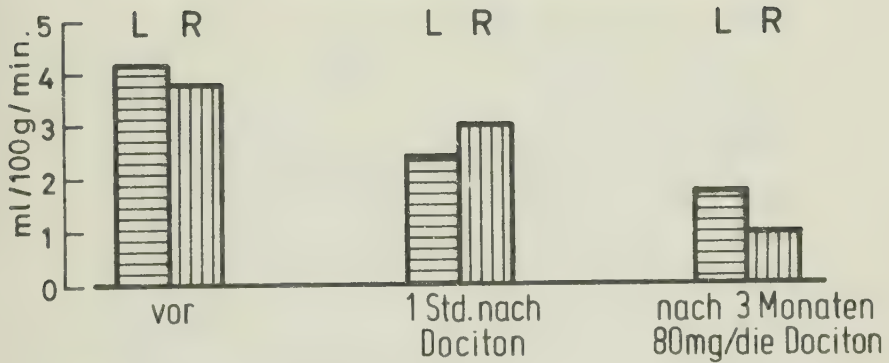
b) MESSUNG 1 STD. NACH DOCITON

ARM	R	2.8	17.2	10	90	≈ - 33%
	L	2.7	16.4	20	90	
BEIN	R	2.5	16.7	15	90	≈ - 28%
	L	3.1	21.1	15	90	

c) AMBULANTE MESSUNG, 1 Monat tgl. 80 mg DOCITON

ARM	R	0.8	17.7	10	110
	L	3.1	16.1	20	60
BEIN	R	1.9	32.6	15	120
	L	0.7	18.5	10	90

RUHEDURCHBLUTUNG $\bar{x}$



REAKTIVE HYPERÄMIE



Abb.8: Verlaufskontrolle der Patientin B.K., dargestellt an Hand der Muskeldurchblutung der Beine

Bei der 2. Messung, nach Dociton ergibt sich jedoch eine deutliche Senkung sogar von über 50 % bei der reaktiven Hyperämie, und alle Werte waren in den Normbereich zurückgekehrt oder sogar etwas unter die Norm abgesunken.

Daraus konnte man eindeutig die Diagnose HHS ableiten und eine Dauertherapie mit Propanolol empfehlen.

Daraufhin wurde die Patientin entlassen und nahm regelmäßig 80 mg Propanolol/die ein und zwar je 20 mg um 8.00 Uhr, 11.00 Uhr. 15.00 Uhr und 20.00 Uhr. Nach dreimonatiger Medikation erschien sie zur Nachkontrolle, bei der erneut eine Anamnese erhoben wurde und die MDB gemessen wurde. Dabei ergab sich eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden: eine gewisse Besserung der Belastungsdyspnoe bei unveränderter Orthopnoe (weiterhin 2 Kissen), die häufigen Anfälle von Tachykardien sowie die pectanginösen Schmerzen waren zumindest viel seltener geworden. Gleiches läßt sich von den MDB - Werten (s. Abb. 7) sagen, die weiterhin völlig im Bereich der Norm lagen, so daß sowohl die Diagnose, als auch die Therapie eindrucksvoll, auch objektiv, bestätigt werden konnte.

Fall 2: Th. U. ♀ * 3. 8. 1938

Die 34 jährige Patientin wurde von auswärts in die kardiologische Ambulanz überwiesen, weil 1968 und 1971 eine Myokarditis abgelaufen sein sollte, die damals mit hohen Dosen Penicillin und Intensain behandelt wurde. Außerdem trat noch ein Strumarezidiv mit fraglicher Überfunktion auf. Seit 1971 traten des öfteren anfallsweise Tachykardien auf, die mit Digitalis und Valium behandelt wurden und sich dabei leicht besserten.

In der kardiologischen Ambulanz konnte kein Anhalt für ein organisches Herzleiden gefunden werden; auffällig war auch hier nur das EKG mit einer Ruhfrequenz von 120/min die mit einer leichten ST-Senkung einherging und einer Abflachung der T-Zacke in den Ableitungen II III AVL und A. Das Belastungs-EKG war weitgehend normal, nur eine verminderte Leistungsfähigkeit konnte festgestellt werden. Zur weiteren Diagnostik kam die Patientin in stationäre Behandlung. Aber auch hier konnte kein eindeutiger Befund erhoben werden. Herz und Lunge waren auskultatorisch und röntgenologisch o.B., BKS, Differentialblutbild, Elektrophorese, Rheumafaktoren und AST ebenfalls. Die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik ergab

eine leichte hypothyreote Rezidivstruma. Aufgrund des EKG-Befundes wurde die Patientin dann mit Verdacht auf HHS zur MDB überwiesen (Abb. 9, 10). Dabei ergab sich vor Dociton eine deutliche Steigerung, vor allem bei der Ruhedurchblutung, die durch die Gabe von 30 mg Propanolol zwar gesenkt werden konnte, aber eigentlich (s. Hyperämie) nicht sehr eindrucksvoll. Dennoch konnte unter Berücksichtigung der gesamten MDB-Kurve der Verdacht des HHS bestätigt werden. Eindeutig wurde der Befund dann bei der Nachkontrolle. Nachdem die Patientin ein Monat lang täglich 40 mg Propanolol genommen hatte. Betrachtet man in Abb. 9, 10 nur den Wert der nach diesem Monat bestimmt wurde, so könnte man meinen, eine völlig normale MDB vor sich zu haben. Das stimmte auch genau mit dem übrigen klinischen Bild überein, daß sich deutlich gebessert hatte; so war z.B. die Ruhefrequenz auf 80/min zurückgegangen.

a) 1 Std. nach 40 mg DOCITON

		Ruhedurchblutung		prozentuale Senkung
		PROPANOLOL		
		vor	nach	
BEINE	R	4.9	2.2	≈ - 55%
	L	4.8	3.2	≈ - 40%

		reakt. Hyperämie		prozentuale Senkung
		PROPANOLOL		
		vor	nach	
BEINE	R	59.5	37.0	≈ - 40%
	L	41.4	51.2	≈ + 20%

b) Nach 1 Monat bei 40 mg PROPANOLOL/die

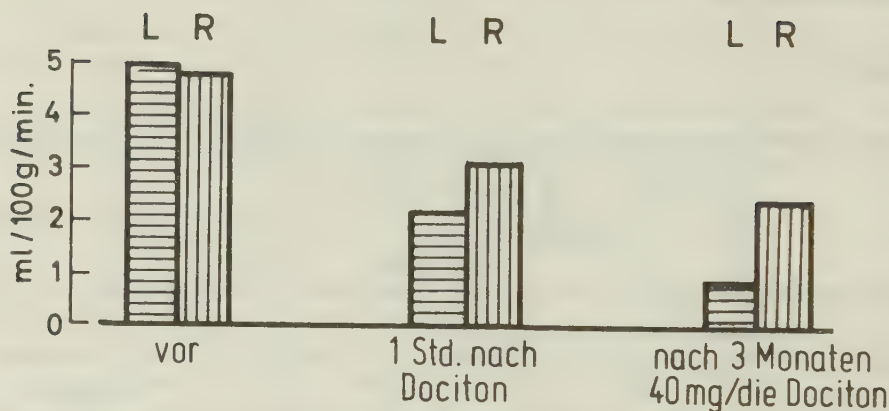
		Ruhedurchblutung		prozentuale Senkung
		PROPANOLOL		
		vor	nach	
BEINE	R	4.9	0.7	≈ - 85%
	L	4.8	2.4	≈ - 50%

		reakt. Hyperämie		prozentuale Senkung
		PROPANOLOL		
		vor	nach	
BEINE	R	59.5	33.0	≈ - 40%
	L	41.4	24.5	≈ - 40%

Alle Zahlenangaben $\hat{=}$ (ml/min · 100g Gewebe)

Abb.9: Vergleich der Meßwerte vor und nach PROPANOLOL

RUHEDURCHBLUTUNG $\bar{x}$



REAKTIVE HYPERÄMIE

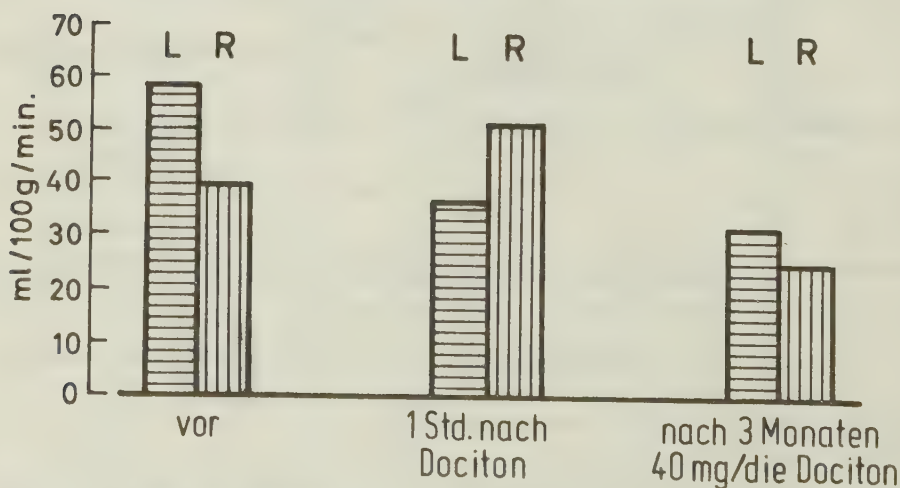


Abb.10: Verlaufskontrolle der Patientin Th.U., dargestellt an Hand der Muskeldurchblutung der Beine

5. Diskussion

Die zunächst aufgestellte Hypothese, daß bei den Patienten mit hyperkinetischem Herz-Syndrom durch das gesteigerte Herz-Minuten-Volumen eine Mehrdurchblutung der Muskulatur vorliegt, kann durch die Versuchsergebnisse voll und ganz bestätigt werden. So lag der Mittelwert der Muskeldurchblutung an den Beinen, der an 30 Patienten mit einem fragliche HHS bestimmt wurde, bei der Ruhedurchblutung um 2,2 ml bzw. um 16,6 ml bei reaktiver Hyperämie höher, also eine Steigerung von 90 % bzw. 30 %. Weniger eindrucksvoll waren die Werte der Armdurchblutung, die mit einer Steigerung um 20 % für Ruhe und Hyperämie deutlich weniger waren und deren Signifikanz bei einer Standardabweichung von $\pm 9,5$ (reaktive Hyperämie) wesentlich geringer war. Bei der reaktiven Hyperämie an den Armen überschneiden sich die beiden Werte sogar etwas, (40-60 normal gegenüber 58-79 bei Hyperkinetikern), so daß man hochnormale Werte schon als bedingt pathologisch bezeichnen könnte.

Ohne statistischen Beweis kann das vom Verfasser nur bestätigt werden, den die Werte die er an den Armen bei Gesunden vorfand, lagen doch alle zumeist an der unteren Grenze der Norm, vielleicht sind die Normwerte von P f l e g h a r (25) auch etwas hoch angesetzt.

Wir mußten jedoch feststellen, daß bei einigen Patienten die durch hohe MDB-Werte aufgefallen waren, bei der Entlassung nicht die Enddiagnose HHS gestellt werden konnte, daß also auch andere Krankheitsbilder mit erhöhter Xe-Clearance einhergehen (z.B. essentielle Hypertonie). Die einmalige Messung der MDB bringt uns also nicht viel weiter, da nichts über die Ursache der Mehrdurchblutung ausgesagt werden kann. An 17 Versuchspersonen wurden deshalb 2 Messungen gemacht, einmal ohne Dociton und einmal 1 Stunde nach der oralen Verabreichung von 40 - 60 mg Dociton. Der Vergleich der beiden Meßergebnisse ergab eine durchschnittliche Senkung der MDB von 30 %. Diese deutliche Verminderung war signifikant ($I.W. < 0,1 \%$) und beweist, daß die hohen Werte der ersten Messung durch Überfunktion von Beta-Rezeptoren verursacht wurden. Bei Gesunden kann die MDB durch Propanolol nämlich nur wenig beeinflußt werden, die Ruhedurchblutung überhaupt nicht (30), die reaktive Hyperämie nur etwas, aber nie in solchem Ausmaß wie bei Hyperkinetikern (K n a u f : 12 %), (17) (8).

Betrachtet man die Meßergebnisse dieser 17 Versuchspersonen unter diesem Gesichtspunkt, so stellt man fest, daß in 8 Fällen keine eindeutige Senkung durch Dociton erzielt werden konnte. Übereinstimmend dazu kann man aber in jedem dieser Fälle aus der Krankengeschichte entnehmen,

daß durch andere diagnostische Maßnahmen auch eine andere Enddiagnose gestellt werden konnte. Bei den restlichen 9 Fällen mit deutlicher Senkung konnte dagegen mit Belastungs EKG oder Herzkatheter ein HHS gesichert werden. Damit gilt als bewiesen, daß eine 30 % - Senkung der reaktiven Hyperämie nach Gabe von Dociton mit großer Sicherheit auf ein HHS hinweist. Dadurch, daß die Untersuchung für den Patienten so wenig belastend ist, schnell und einfach durchgeführt werden kann, bringt sie alle Voraussetzungen mit, als Routinemethode Eingang in die klinische Diagnostik zu finden.

In Bezug auf das HHS ist sie auch bestens geeignet durch Nachkontrollen den Erfolg der Docitontherapie zu überprüfen, da sie einen objektiven Parameter für die Besserung des Krankheitsbildes darstellt.

Als Nebenfund konnte mit der von uns gewählten Versuchsanordnung ein weiteres charakteristisches Zeichen der Hyperkinetiker bestätigt werden, nämlich die deutliche Verbesserung des Wirkungsgrades des Muskels nach Gabe von Dociton. Die gesunde, untrainierte Versuchsperson reagiert auf geringe Senkung der MDB mit einem leicht verbesserten Wirkungsgrad der Muskulatur ($W_i = \frac{\text{Arbeitsleistung}}{\text{Gesamtdurchblutung}}$), dann ist der optimale

Wirkungsgrad erreicht und jede weitere Senkung der MDB wird mit proportional dazu abnehmender Leistung beantwortet.

Bei unseren Messungen konnten wir jedoch feststellen, daß die Patienten nach Gabe von Propanolol durchaus im Stande waren, die gleiche Arbeitsleistung zu wiederholen, obwohl diese sich beide Male an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit bewegte. Daraus kann man nun schließen, daß die MDB der Hyperkinetiker unphysiologisch hoch ist, und deshalb der Wirkungsgrad entscheidend verbessert werden kann. So steht einem gesteigerten Wirkungsgrad von 14 % bei Gesunden (K n a u f) eine Steigerung von 80 % bei Hyperkinetikern nach Gabe von Propanolol, gegenüber (F u r b e r g und S c h m a l e n s e e 68; M. K a l t e n b e r g 69), (17, 8, 16).

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über Grundlagen, Technik und Methodik der Bestimmung der Muskeldurchblutung mit der ^{133}Xe -Clearance der Extremitäten. Im speziellen wird die Möglichkeit untersucht ein hyperkinetisches Herz-Syndrom mit der Messung der Muskeldurchblutung zu beweisen. Zu diesem Zweck wurden zunächst die Ergebnisse aller Patienten die seit 1970 mit der Verdachtsdiagnose hyperkinetisches Herz-Syndrom überwiesen wurden ausgewertet, und es fand sich eine Durchblutungssteigerung von 45 % an den Beinen und 25 % an den Armen. Es stellte sich jedoch heraus, daß nur die deutliche Senkung der Muskeldurchblutung (ca. 30 %) nach Gabe von Dociton einen sicheren Beweis für das hyperkinetische Herz-Syndrom darstellt, wie an 17 Patienten, bei denen die Muskeldurchblutung ohne Dociton gemessen wurde, sehr schön gezeigt werden konnte.

Literaturverzeichnis

- 1 Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic
 Receptors
 Amer. J. Physiol. 153, 586
 (1948)
 J. Pharm. sci 55, 359 (1966)

- 2 Black, J. W. und Pharmakology of a new adrenergic
 J.S. Stephenson beta-receptor-blocking compound
 (Nethalid)
 Lancet (1962), 311

- 3 Bollinger, A. und Durchblutungsmessungen in der
 H.J. Simon klinischen Angiologie
 Verl. Hans Huber, Bern
 Stuttgart (1969)

- 4 Brachfeld, N. und Idiopathic hyperkinetic state:
 R. Gorlin A new clinical syndrom.
 Brit. Heart J. 22 (1960), 353

- 5 Conn, H.D. jr. Equilibrium distribution of
 radioxenon in tissue:
 Xenon-haemoglobin association
 curve.
 J. appl. Physiol. 16, 1065, (1961)

- 6 Delius, W. Beobachtungen über die Wirkung
eine Beta-Rezeptorenblockers bei
vegetativen Herz- und Kreislauf-
störungen.
Med. Klinik 29 (1967) 1128
- 7 Froitzl, J. Die 133-Xenon-Muskelclearance als
Prüfparameter für die Wirkung der
Angiopharmaka, dargestellt an der
Durchblutungsmessung der unteren
Extremität
Inaug. Diss. (1971), München
- 8 Gersmeyer E.F. und
H. Spitzbarth Beta-Rezeptorenblockade in klini-
scher Pharmakologie und Therapie
Med. Welt 18 (1967) 764
- 9 Hamer, J., Effect of Propanolol in angina
T. Grandjean, pectoris
L. Melendez, Brit. med. J. (1964) 720
G.E. Sowton
- 10 Hobbs, J.T. und Pepercibility of the indicator di-
E.A. Edward lution method using J. 125 in haemo-
dynamic studies
J. of cardiovascular surgery
7, D. 34, Turin (1966)
- 11 Holgren, A., Vasoregulatorische Asthenie und
B. Jonson deren Behandlung durch körperliches
A. Levander- Training,
Lindgrenn, Ärztl. Forsch. 12 (1958), I/425
H. Linden-Holm
F. Morsfeldt,
T. Sjörnstrand,
G. Ström

- | | | |
|----|--|--|
| 12 | Kaltenbach, M.,
V. Brunn,
H.J. Becker,
V. Graef | Körperliche Leistungsfähigkeit und Muskeldurchblutung beim hyperkinetischen Herzsyndrom
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969)
1314 |
| 13 | Kety, S.S. | Quantitative measurement of regional circulation by the clearance of radioactive Sodium.
Am. J. Med. Sc. 215, 325 (1948) |
| 14 | Kety, S.S. | Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive Sodium.
Am. Heart J. 38, 321 (1949) |
| 15 | Kety, S.S. | Blood flow in muscle as measured by clearance of a radioactive substance. Symp. on Circulation and Homeostasis,
Med. Sci. Pub.3, 128 (1953) |
| 16 | Knauf, H. | Die Wirkung der Beta-Rezeptoren-hemmstoffe auf die Durchblutung des arbeitenden Skelettmuskels
Zschr. Kreisf. Forsch. 7, (1969)
449 |
| 17 | Kutscha, W. | Zur Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern in der Herztherapie
Med. Welt 1639 (1967) |

- 18 Lassen, N.A.,
J. Lindbjerg u.
O. Munck Measurement of blood flow
through the skeletal muscle
by intramuscular injection of
 133 Xenon.
Lancet 1, 686 (1964)
- 19 Lassen, N.A. Muscle blood flow in normal men
and in patients with intermittent
claudication evaluted by simul-
taneous 133 Xe and 24 Na clearance.
J. Clin. Invest. 43, 1805 (1964)
- 20 Lassen, N.A., u.
J.F. Lindbjerg,
J. Dahn Validity of the 133 Xenonmethod
for measurement of muscle blood
flow evaluated by simultaneous
venous occlusion pletysmography:
Observations in the calf of normal
men and in patients with occlusive
disease.
Circ. Res. 16, 287 (1965)
- 21 Lindbjerg, J.F.
et al The fat content of leg muscles
determined by intramuscular in-
jection of Xe- 133 , Copenhagen,
Diabetes, Vo. 15, No. 5 (1966)
- 22 Lindbjerg, J.F. Diagnostic application of the
 133 - Xenon - method in peri-
pheral arterial disease
Scand. J.Clin. Laborant.
Invest. 17, 589 (1965)

- 28 Pechartschek, W.D. Die 133 -Xenon-Muskel-clearance
Inaug. Diss. (1969§ München
- 29 Rueff, M. Die 133 -Xenon-Muskel-clearance als Prüfparameter für den Erfolg gefäßchirurgischer Eingriffe.
Inaug. Diss (1972) München
- 30 Schoop, W. Zum Verhalten der Muskeldurchblutung distal eines chronischen Arterienverschlusses.
Klin.Wschr. 34, S. 1276
(1956)
- 31 Smith, B.C. und
E.H. Quimby The use of radioactive Sodium in studies of circulation in patients with peripheral vascular disease.
Surg. Gyn. Obstetr. 79, 142
(1944)
- 32 Wagner, H.N.
et al A method for the study of the peripheral circulation in men
J. of Nuclear Medicine 6,
S. 150 Baltimore (1965)

LEBENS LAUF

Ich, Karl Bauer, verheiratet, wurde am 20. 5. 1948 in Freilassing als Sohn des Georg Bauer und seiner Frau Maria Bauer, geb. Fellner, geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die dortige Volksschule und wechselte dann in das Chiemgau Gymnasium in Traunstein über. Hier blieb ich 9 Jahre und beendete meine Schulausbildung 1967 mit der Reifeprüfung. Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Universität München das Medizinstudium. Im Wintersemester 1968/69 legte ich das Vorphysikum und im Sommersemester 1970 das Physik ab. Im Sommer 1972 arbeitete ich ein halbes Jahr als Doktorand in der Röntgenabteilung der II. Med. Klinik der Universität München. Im Dezember 1973 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

